

Saint-Denis, le 26 novembre 2008

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Compte rendu de la réunion du mardi 30 septembre 2008

Etaient présents :

Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :

M. MERLE (président)
Mme LAINE-CESSAC (vice-présidente)
Mme BOUXIN-METRO (représentante de l'INSERM)
Mme DELOFFRE (représentante de la Direction Générale de la Santé)
M. ANDREJAK
Mme AUTRET-LECA
M. BERNARD
M. BONNETERRE
Mme BOURRET
M. CARLIER
M. COIGNARD
Mme DE LARRE DE LA DORIE-LEROY (suppléante de M. ANDRES)
M. DERAY
M. DRICI (suppléant de Mme LILLO-LE LOUET)
M. ESCHALIER
M. FARINOTTI
Mme FOURRIER-REGLAT
M. GIROUD
Mme GUY (suppléante de M. CARON)
Mme JOLLIET
Mme JOUAN-FLAHAULT
M. LIEVRE
M. PELLETIER
Mme PLACE (suppléante de Mme LOBATO DE FARIA)
M. QUESTEL
M. RATINEY
M. SAINT-PIERRE (suppléant de M. SANTINI)
M. SAVIUC
Mme SGRO
M. SMADJA
M. VIAL

Suppléants présents :

Mme. DUGAST
M. IMBS
M. VAN AMERONGEN
M. WESTPHAL

Etaient également présents :

Mme COLONNIER
Mme COURNOT
M. FALIU
M. LEVY-BRUHL
Mme PERILLAT
M. PERRONNE
M. VITTECOQ

Expert présent :

M. TARDIEU

LABORATOIRES :

BAILLEUL-BIORGA : Enquête officielle Isotrétinoïne et grossesse (ROACCUTANE® et génériques)

EXPANSCIENCE : Enquête officielle Isotrétinoïne et grossesse (ROACCUTANE® et génériques)

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE : Enquête officielle Isotrétinoïne et grossesse (ROACCUTANE® et génériques)

TEVA CLASSICS : Enquête officielle Isotrétinoïne et grossesse (ROACCUTANE® et génériques)

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Des situations de conflits d'intérêts importants concernant les points à l'ordre du jour (Vaccins contre l'hépatite B et l'isotrétinoïne) ont été déclarées et évaluées préalablement à la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance. Monsieur Alain SAINT-PIERRE (membre suppléant du représentant de l'Académie nationale de Pharmacie) ayant déclaré des liens durables avec le laboratoire Sanofi-Aventis, Monsieur BONNETERRE (chef du département de sénologie, centre Oscar Lambret) ayant déclaré une activité régulière auprès du laboratoire ROCHE et Monsieur DERAY (chef de service de Néphrologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière) ayant déclaré une activité régulière auprès du laboratoire ROCHE, ont quitté la séance lors du traitement du dossier concerné.

Par ailleurs, le Professeur Jean-Louis IMBS, responsable du CRPV de Strasbourg, n'a pas participé au vote relatif aux propositions de la Commission sur les vaccins contre l'hépatite B, en raison d'une activité régulière auprès du laboratoire SANOFI-AVENTIS.

TABLE DES MATIERES

I - ADOPTION DU COMPTE RENDU DU 01/07//2008.....	5
II- ETUDE RELATIVE AU VACCIN CONTRE L'HÉPATITE B.....	6
III - ENQUETE OFFICIELLE ISOTRETINOÏNE ET GROSSESSE (ROACCUTANE® ET GENERIQUES) RESULTATS PRELIMINAIRES DE « L'ENQUETE PHARMACIENS »	10

I - ADOPTION DU COMPTE RENDU DU 01/07//2008

Le compte rendu de la séance du 1^{er} juillet 2008 a été adopté avec la modification suivante :

Monsieur Jacques étant absent à la commission nationale du 1^{er} juillet, son nom a été rajouté dans la liste des personnes excusées.

II- ETUDE RELATIVE AU VACCIN CONTRE L'HÉPATITE B

La Commission Nationale de Pharmacovigilance a examiné :

- les résultats d'une étude cas-témoins menée dans la cohorte neuropédiatrique française KIDSEP et évaluant le risque de survenue d'un premier épisode aigu démyélinisant (EAD) du système nerveux central (SNC) entre 1994 et 2003 après une vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) (Mikaeloff Y. *et al. Neurology* 2008, sous presse) ;
- les données actualisées de pharmacovigilance sur les notifications spontanées de sclérose en plaques (SEP) colligées chez l'enfant de 15 ans ou moins vacciné contre le VHB durant la période d'analyse de l'étude cas-témoins (1994-2003) (J.L. Imbs, CRPV Strasbourg) ;
- des données sur les hypothèses mécanistiques susceptibles d'expliquer un lien entre une vaccination contre le VHB et des EAD du SNC (V. Gazin, D. Masset, Département de Toxicologie, Afssaps)
- les données épidémiologiques de la couverture vaccinale et de l'hépatite B en France pendant la période considérée (D. Levy-Bruhl, InVS) ;

Historique

À la suite de la notification d'un certain nombre d'atteintes neurologiques démyélinisantes aiguës au décours de l'administration de vaccins contre l'hépatite B, une enquête officielle de pharmacovigilance sur les atteintes démyélinisantes du système nerveux central et périphérique a été initiée en juin 1994.

Entre 1995 et 1996, les examens successifs, par la Commission Nationale de Pharmacovigilance, des données issues de la notification spontanée n'ont pas permis d'étayer l'hypothèse d'une éventuelle association entre la vaccination contre le VHB et les atteintes neurologiques. En conséquence, le Ministère de la Santé a, dès août 1997, demandé à l'Agence du Médicament la réalisation d'études épidémiologiques pour évaluer l'existence d'une telle association.

À ce jour, treize études épidémiologiques dont trois chez l'enfant¹ ont été réalisées. Aucune de ces études n'a montré un résultat statistiquement significatif en faveur d'une association entre la vaccination contre le VHB et la survenue des affections démyélinisantes centrales, à l'exception d'une étude cas-témoins analysée par la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 21 septembre 2004 (Hernan M. *et al. Neurology* 2004 ; **63** : 838-42). Cette étude mettait en évidence une association significative entre la vaccination contre le VHB et la survenue d'une sclérose en plaques (SEP) chez des adultes de 18 ans et plus lorsque les vaccinations étaient réalisées dans les trois années précédant l'apparition des premiers symptômes de SEP (odds ratio (OR) = 3,1; IC 95 % = [1,5 ; 6,3]). L'OR était égal à 1,8 et non significatif (IC 95 % = [0,5 ; 6,3]) lorsque la durée d'observation entre la vaccination contre le VHB et les premiers symptômes de SEP était limitée à 12 mois.

Les études menées sur la cohorte neuropédiatrique française KIDSEP composée d'enfants âgés de moins de 16 ans chez lesquels un épisode démyélinisant aigu du SNC a été diagnostiqué entre 1994 et 2003 n'ont pas confirmé le risque de récurrence de SEP (Mikaeloff Y. *et al. Brain* 2007 Apr ; 130 (Pt4) : 1105-10) ni l'augmentation de risque de SEP chez l'enfant vacciné contre le VHB (Mikaeloff Y. *et al. Arch Pediatr Adolesc Med* Dec 2007 ; 161 (12) : 1176-82). Les résultats de ces études ont été présentés aux séances de la Commission Nationale de Pharmacovigilance des 29 mai 2007 et 29 janvier 2008, respectivement.

En septembre 2008, l'Afssaps a été informée de la publication prochaine dans la revue *Neurology* de la troisième analyse cas-témoins menée dans la cohorte KIDSEP et qui a été réalisée avec le soutien du Ministère de la Santé, de l'Afssaps et de l'ANRS.

Étude cas-témoins sur le risque de survenue d'un épisode démyélinisant du système nerveux central chez l'enfant vacciné contre l'hépatite B [Y. Mikaeloff *et al. Neurology* 2008 ; sous presse]

Méthodes

Il s'agit d'une étude cas-témoins réalisée sur la cohorte neuropédiatrique française KIDSEP constituée d'enfants âgés de moins de 16 ans ayant présenté un épisode démyélinisant aigu du SNC diagnostiqué entre 1994 et 2003. L'objectif principal concernait l'évaluation du risque de survenue d'EAD du SNC (quelle que soit

¹ Sadovnick A.D. *et al. The Lancet* 2000, 355: 549-50.

Mikaeloff Y. *et al. Brain* 2007 Apr ; 130 (Pt4) : 1105-10

Mikaeloff Y. *et al. Arch Pediatr Adolesc Med* Dec 2007 ; 161 (12) : 1176-82

l'évolution ultérieure de cette poussée) chez l'enfant vacciné contre le VHB pour différentes périodes suivant la vaccination.

Les cas inclus dans l'étude étaient des patients pour lesquels un premier épisode aigu démyélinisant (EAD) du système nerveux central (SNC) était diagnostiqué entre janvier 1994 et décembre 2003.

Les témoins indemnes d'EAD du SNC (12 au maximum pour chaque cas) tirés au sort dans la population générale étaient appariés avec les cas sur l'âge (± 6 mois), le sexe et la localisation géographique.

Les informations sur les antécédents médicaux et les pathologies sous-jacentes des cas et des témoins ont été recueillies au moyen d'un questionnaire standardisé. La validation du statut vaccinal était basée sur une copie des pages du carnet de santé par la famille. La date de référence utilisée pour la comparaison des antécédents de vaccination était celle correspondant au premier épisode d'EAD du SNC du cas.

La comparaison des cas et des témoins pour les antécédents de vaccination contre le VHB précédant cette date de référence a été réalisée en utilisant une régression logistique conditionnelle.

Résultats

Au total, 403 patients avec un diagnostic d'EAD du SNC confirmée à partir de l'examen des documents médicaux ont été identifiés. L'analyse a pu être réalisée chez 349 cas en mesure de fournir une copie de leur carnet de vaccination et 2941 témoins.

Les résultats ne montrent pas d'augmentation du risque de survenue d'un premier épisode démyélinisant inflammatoire aigu chez les enfants dans les trois années qui suivent la vaccination contre le VHB, le résultat étant même très proche de la signification statistique dans le sens d'une *réduction* du risque : OR = 0,74 ; IC95 % [0,54 ; 1,02] ni dans les années suivantes (OR = 0,93; IC95 % [0,65 ; 1,31]).

Cependant, une analyse dans les sous-groupes des enfants ayant respecté le calendrier vaccinal fait apparaître un risque significativement augmenté de survenue d'épisodes démyélinisants (OR = 1,74 ; IC95 % [1,03 ; 2,95]) et de SEP (OR = 2,77; IC95% [1,23 ; 6,24]) plus de trois ans après la vaccination chez les enfants vaccinés par Engerix B®.

Discussion

Les membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance ont été informés des conclusions de l'expertise du groupe d'experts épidémiologistes *ad hoc*, qui s'est tenu le 24 septembre 2008. Ils ont considéré que cette étude avait été réalisée selon une méthodologie satisfaisante avec, en particulier, une vérification soigneuse des antécédents de vaccination et des diagnostics de démyélinisation du SNC. Néanmoins, des réserves importantes vis-à-vis des résultats des analyses en sous-groupes de cette étude ont été soulevées et discutées :

- 1) Compte tenu de l'ensemble des analyses de sous-groupes réalisées, et donc de la multiplicité des tests qui ont été effectués (environ 160), il existe une augmentation très importante du risque de première espèce, et la probabilité de détecter une association significative par le simple fait du hasard est donc très élevée. Ce problème de multiplicité des tests est d'autant plus préoccupant que ces analyses ont été réalisées sans que les résultats principaux soient significatifs et sans test d'interaction.
Il est également à noter que les résultats concernant la SEP publiés en 2007 sur l'ensemble de la population (sans restriction aux seuls observants vis-à-vis du calendrier vaccinal) ne montraient pas d'association avec la vaccination.
- 2) La justification de l'analyse restreinte aux enfants observants au calendrier vaccinal officiel n'apparaît pas claire. Elle semble reposer sur l'hypothèse d'un possible biais de réponse des témoins, en faveur d'enfants globalement mieux vaccinés que la population générale, ce qui aurait pu entraîner une sous-estimation de l'OR. Il est surprenant que l'hypothèse de ce biais ait été maintenue au vu des résultats donnés par les auteurs sur l'absence de différence de taux d'observance aux recommandations entre les cas et les témoins. Par ailleurs, l'analyse dans le sous-groupe des enfants non observants au calendrier vaccinal, aurait probablement montré un effet « protecteur » du vaccin.
Aussi, il aurait été souhaitable de compléter l'analyse en introduisant la variable « observance » dans le modèle d'analyse multivariée afin de pouvoir discuter de l'influence du statut vaccinal global de l'enfant sur la relation entre le statut vaccinal spécifique contre l'hépatite B et le risque de SEP.
- 3) Les analyses en sous-groupes conduisent à réduire considérablement les effectifs et les résultats mis en évidence par les auteurs ne concernent finalement qu'une part minoritaire de la population initialement incluse dans l'étude. Dans ces sous-analyses, le nombre de cas de démyélinisations aiguës et de SEP confirmées sont respectivement de 163, soit 46,7% de l'effectif initial et de 72, soit 48 % de l'effectif initial des enfants avec une SEP confirmée. L'ensemble de ces diminutions d'effectifs comporte un risque non évaluable de biais de sélection.

Par ailleurs, près de la moitié des témoins a été exclue afin de maintenir l'appariement des cas et des témoins pour le modèle de régression logistique conditionnelle. En particulier, dans l'analyse chez les compliants, c'est beaucoup plus que la moitié des témoins qui ont été retirés. Les auteurs ne discutent pas ce point alors qu'il aurait été possible, dans une analyse de sensibilité par exemple, de ne plus tenir compte de l'appariement mais d'ajuster sur ces variables dans le cadre d'une régression logistique non conditionnelle.

- 4) Une augmentation du risque dans le sous-groupe observant vis-à-vis des recommandations vaccinales ne trouve pas d'explication très plausible sur le plan médical. Elle pourrait suggérer une interaction entre la vaccination VHB et les autres vaccinations ce qui n'est pas en accord avec les connaissances scientifiques actuelles.
- 5) Les résultats des analyses réalisées en fonction du délai entre la vaccination et la survenue d'un événement démyélinisant aigu ne montrent pas de cohérence. En effet, dans la sous-analyse des enfants observants vis-à-vis des recommandations vaccinales, l'OR est de 0,45 (IC95 % = [0,20 ; 1,01]) pour un délai compris entre 1 et 2 ans soit presque une protection significative tandis qu'il passe à 1,50 (IC95 % = [0,93 ; 2,43]) lorsqu'un délai de plus de trois ans avant l'épisode est considéré. Ce même constat est également retrouvé avec les épisodes de SEP. D'autre part, ces résultats n'apparaissent pas non plus cohérents avec les résultats de Hernan *et al.* qui étaient augmentés de façon significative dans la période ≤ 3 ans. Ici, ils ne sont pas augmentés lorsqu'une période ≤ 3 ans avant l'épisode est considérée.
- 6) Conclure à une différence entre Engerix B® et les autres vaccins parce que le lien avec le risque de SEP est significatif pour Engerix B® et non significatif pour les autres vaccins procède d'une erreur d'interprétation. En l'absence d'un test d'interaction significatif, une telle conclusion est très contestable, et les intervalles de confiance des OR des différents vaccins se chevauchant largement, une interaction significative ne pourrait être démontrée.

Point sur les notifications spontanées de sclérose en plaques colligées chez l'enfant âgé de 15 ans ou moins vacciné contre l'hépatite B durant la période d'analyse de l'étude (J.L. IMBS, CRPV Strasbourg)

Les chiffres de vente pour la tranche d'âge 15-16 ans n'étant pas disponibles, seul le taux annuel de notifications de SEP chez les enfants de 15 ans ou moins a pu être estimé, soit 0 à 1,36/100 000 vaccinés pour l'ensemble des vaccins, en fonction de l'année considérée. Ce taux est comparable à celui estimé en considérant les vaccins contre le VHB les plus prescrits : 0,45/100000 pour Engerix B® 10 et 0,64/100000 pour Genhevac B®. Ces valeurs n'indiquent pas qu'Engerix B® soit plus à risque que Genhevac B®.

Évaluation des hypothèses mécanistiques pouvant soutenir un lien entre une vaccination contre le VHB et des EAD du SNC (V. Gazin, D. Masset, Département de Toxicologie, Afssaps)

Une présentation sur les vaccins contre le VHB recombinants monovalents commercialisés en France (R. Gibert, DLC Afssaps) a été suivie d'une présentation sur les hypothèses mécanistiques.

Sur le plan mécanistique, les auteurs de l'étude cas-témoins avancent deux hypothèses pour expliquer une éventuelle différence de risque entre les vaccins Engerix B® et GenHevac B® :

- Un mimétisme moléculaire entre les protéines neuronales et les antigènes vaccinaux et/ou les protéines de levures contaminantes issues du système de production.
- Le déclenchement d'une réaction auto-immune par les protéines de levure contaminantes.

Il est à noter que seul le vaccin Engerix B® est produit à partir de levures, GenHevac B® étant produit sur cellules mammifères CHO. L'élément majeur en défaveur d'une implication des protéines de levure est que les levures constituent un système de production courant de produits de biotechnologie qui n'est pas, à ce jour, suspecté d'engendrer des EAD. Par ailleurs, l'interaction de l'antigène vaccinal avec une protéine de levure serait détectée lors du contrôle qualité au niveau de la libération des lots vaccinaux.

L'hypothèse d'un mimétisme moléculaire entre les antigènes vaccinaux (AgHBs) et la Myelin Basic Protein (MBP) neuronale a été testée en comparant informatiquement les séquences en acides aminés : aucune similarité n'a été détectée, allant en défaveur d'une hypothèse d'un mimétisme moléculaire. Cependant, Faure *et al.* (2005) ont suggéré que des fragments de polymérase pourraient être produits de manière « accidentelle » à côté des antigènes vaccinaux, et que ceux-ci pourraient contenir des séquences analogues à la MBP susceptible d'engendrer une réaction auto-immune. D'après cette hypothèse le risque serait plus important avec le vaccin GenHevac B® par rapport à Engerix®, ce qui n'est pas cohérent avec les résultats de l'étude qui suggèreraient l'inverse.

Une hypothèse supplémentaire retenue par le groupe d'immunotoxicologie *ad hoc* de l'Afssaps implique l'induction par les antigènes vaccinaux d'une protéine d'enveloppe de rétrovirus endogène apparenté au MSRV (Multiple Sclerosis associated RetroVirus) qui agirait comme activateur du système immunitaire en provoquant la levée de la tolérance envers les protéines endogènes. Cette hypothèse se base sur le fait que 1) dans 80 % des SEP, la protéine d'enveloppe du rétrovirus est retrouvée dans le sérum, 2) dans des études expérimentales chez l'animal, l'injection de cette protéine avec un adjuvant vaccinal et un peptide de myéline produit des effets analogues aux SEP humaines. Cependant, le rôle de cette protéine d'enveloppe dans la survenue des SEP reste à être démontré (cause, conséquence ou co-incidence?).

En l'état actuel des connaissances, il n'apparaît donc pas de mécanisme physiopathologique solide soutenant l'hypothèse d'un lien de causalité entre la vaccination contre le VHB et la survenue d'EAD, mais des pistes de recherches existent. Ainsi, l'évaluation de la capacité des antigènes vaccinaux à induire l'expression de la protéine d'enveloppe du rétrovirus dans un système expérimental *in vitro* pourrait être mise en œuvre.

Actualisation des données sur l'épidémiologie de l'hépatite B en France (D. Levy-Bruhl, InVS)

Un représentant de l'Institut de Veille Sanitaire (D. Levy-Bruhl) a présenté une actualisation des données sur l'épidémiologie de l'hépatite B en France reflétant la situation en population générale et dans les populations à risque. La couverture vaccinale chez les nourrissons n'a jamais été supérieure à 30 %. Pendant la campagne en milieu scolaire (1994-1998), la couverture vaccinale était d'environ 76 % et la couverture vaccinale des principales populations à risque de l'ordre de 40 %. L'évolution de la couverture vaccinale depuis 1998 montre des taux insuffisants chez le nourrisson (<30 %), le pré-adolescent (environ 40 %) et dans les populations à risque.

En France, depuis la réintroduction de la déclaration obligatoire (DO) des infections aiguës par le VHB, le nombre de cas annuels rapportés de 2003 à 2007 est stable (140 à 180 en moyenne). Corrigée pour la sous-notification, l'incidence de l'hépatite B aiguë est estimée entre 600 et 800 cas /an contre environ 8500 cas/an avant 1994. Cette nette diminution s'observe également en ce qui concerne les transplantations hépatiques pour hépatite B fulminante (près de 20/an au début des années 90 contre 2/an en 2002). Ces résultats sont donc en faveur d'un impact bénéfique de la campagne de vaccination contre le VHB mise en œuvre à partir de 1994. Des estimations du nombre d'hépatite B et de complications évitées depuis 1994 par la vaccination des enfants jusqu'à 16 ans sont en cours de validation et seront présentées le 2 octobre devant le Comité Technique des vaccinations et le Haut Conseil de la Santé Publique.

Conclusion des débats de la Commission Nationale

A la question « Considérez-vous que les résultats de l'Etude 3 sont de nature à modifier les conclusions de la commission du 29 mai 2007, reprises lors de la réunion du 29 janvier 2008 », la Commission Nationale de Pharmacovigilance a considéré (23 voix pour, 7 abstentions et 1 voix contre) que le rapport bénéfice/risque de la vaccination contre le VHB, quel que soit le vaccin contre l'hépatite B, ne saurait être remis en cause sur la base de ce seul résultat d'analyse de sous-groupe dans la population pédiatrique.

En effet, le résultat principal de cette étude ne montre pas d'association chez l'enfant entre l'exposition à une vaccination contre le VHB et un épisode de démyélinisation aiguë centrale.

En raison des multiples limites évoquées lors de la séance, la Commission Nationale de Pharmacovigilance considère que les résultats de l'analyse du sous-groupe d'enfants ayant respecté le calendrier vaccinal présentent les caractéristiques d'un résultat fortuit.

La Commission a jugé néanmoins souhaitable de poursuivre le suivi national de pharmacovigilance des vaccins contre le VHB.

Enfin, la Commission sera tenue informée de l'évolution de la réflexion sur les travaux immuno-toxicologiques menés par le groupe d'experts de l'Afssaps.

III - ENQUETE OFFICIELLE ISOTRETINOÏNE ET GROSSESSE (ROACUTANE® ET GENERIQUES)
RESULTATS PRELIMINAIRES DE « L'ENQUETE PHARMACIENS »

Quatrième enquête officielle sur les grossesses exposées à l'isotrétinoïne – Enquête pharmaciens 2008

1-Introduction

Nom Commercial	Roaccutane®	Curacne®	Procuta®	Concracné®
DCI	Isotrétinoïne	Isotrétinoïne	Isotrétinoïne	Isotrétinoïne
Forme pharmaceutique	Capsules	Capsules	Capsules	Capsules
Classe Pharmacologique	Préparation anti-acnéique par voie systémique D10BA01	Préparation anti-acnéique par voie systémique D10BA01	Préparation anti-acnéique par voie systémique D10BA01	Préparation anti-acnéique par voie systémique D10BA01
Procédure d'enregistrement	Reconnaissance mutuelle	Reconnaissance mutuelle	Nationale	Nationale
Titulaire d'AMM	ROCHE	PIERRE-FABRE	EXPANSCIENCES	BIORGA

Rapporteur : CRPV de Tours

Date de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 03 Juin 2008

L'isotrétinoïne est indiquée dans les acnés sévères telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.

Le Roaccutane®, première spécialité à base d'isotrétinoïne, a été commercialisé en France par le laboratoire ROCHE à partir 1984. Il est retiré du marché par le laboratoire depuis fin Septembre 2008. A ce jour, 3 spécialités sont sur le marché : Curacné® (Pierre Fabre) et Procuta® (Expanscience) depuis 2002 et Concracné® (Biorga) depuis 2005.

En raison de son caractère tératogène, l'isotrétinoïne est contre-indiquée pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies.

En 1995, un suivi de pharmacovigilance portant sur les grossesses exposées à l'isotrétinoïne a été mis en place.

Deux premières enquêtes de pharmacovigilance menées par le CRPV de Tours en 1996 et 1999 ont conduit au renforcement des conditions de prescription et de délivrance de l'isotrétinoïne chez les femmes en âge de procréer :

- ajout dans l'AMM de la date de réalisation du test de grossesse sur l'ordonnance,
- test de grossesse mensuel pendant le traitement
- contrôle par le pharmacien et refus de délivrer à une patiente si le test de grossesse dont la date figure sur l'ordonnance date de plus de 7 jours
- limitation de prescription à 1 mois chez les femmes sans nouvelle prescription

De Décembre 2001 à Février 2002, 7 génériques du Roaccutane® ont reçu leur AMM en France selon une procédure nationale.

En Janvier 2002, le laboratoire Schering AG a soumis un dossier d'AMM pour un autre générique du Roaccutane® selon une procédure de reconnaissance mutuelle. Les modalités de prescription et de délivrance proposées dans le dossier d'AMM étant différentes de celles existantes en France pour Roaccutane® et ses génériques, la France a déclenché une procédure d'arbitrage européen pour Isotrétinoïne Schering® (article 29 de la Directive Européenne) et pour Roaccutane® (article 30 de la Directive Européenne) afin d'harmoniser les RCP des spécialités à base d'isotrétinoïne au sein de l'Union Européenne.

En Octobre 2003, suite à la décision de la Commission Européenne (CE), Roaccutane® est enregistré selon une procédure de Reconnaissance Mutuelle avec la Grande-Bretagne comme Etat Membre de Référence. La même année, une troisième enquête réalisée par le CRPV de Tours a montré une réduction du taux de notification des grossesses sous isotrétinoïne. Toutefois, le risque de grossesse exposée persistait.

En Septembre 2004, le rectificatif de l'AMM suite à l'avis de la CE a été appliqué pour Roaccutane®, Curacné® et Procuta®. Les principales modifications ont porté sur :

- l'exclusion des recommandations de contraception pour les femmes pour lesquelles le prescripteur « estime qu'il existe des raisons convaincantes indiquant l'absence de tout risque de grossesse » ;
- une description moins précise du type de contraception recommandé « au minimum 1 contraception efficace, de préférence 2 méthodes complémentaires dont 1 locale »
- la disparition de l'obligation du test de grossesse mensuel « pendant le traitement: la nécessité de pratique chaque mois un test de grossesse devra être déterminée en fonction des pratiques locales et tenir compte de l'activité sexuelle de la patiente et du déroulement des cycles menstruels ».
- la mise en place d'une brochure sur la contraception destinée aux patientes
- les obligations du laboratoire en matière d'information des professionnels de santé, de transmission des cas de grossesse et de calendrier pour les PSURs.

La quatrième enquête officielle sur les grossesses exposées à l'Isotrétinoïne fait suite à la demande du Comité Technique en raison :

- i) d'un nouveau cas de grossesse exposée à l'isotrétinoïne rapporté lors du Comité Technique du 12 juin 2007,
- ii) de la multiplication des génériques de l'isotrétinoïne
- iii) et des modifications du RCP (2004) des spécialités à base d'isotrétinoïne suite à une procédure d'arbitrage européen allant dans le sens d'un relâchement des recommandations pour la prévention des grossesses exposées.

Cette enquête comprend 2 parties :

- l'enquête sur les grossesses exposées à l'isotrétinoïne menée par le CRPV de Tours
- l'enquête pharmaciens coordonnée par l'Afssaps en collaboration avec les 31 CRPV.

2- Enquête officielle sur les grossesses exposée à l'isotrétinoïne

2.1- Méthodes

Les questions et les notifications portant sur une grossesse exposée à l'isotrétinoïne adressées aux CRPV, au Centre de Renseignement des Agents Tératogènes (CRAT), aux laboratoires Roche, Pierre Fabre, Expanscience et Biorga ont été analysées.

Seules les grossesses exposées pendant la période à risque tératogène c'est-à-dire commencées pendant le traitement par isotrétinoïne ou dans le mois suivant son arrêt ou les grossesses en cours au moment de l'instauration du traitement et avec une conception située entre le 1er janvier 2003 (après la fin de la 3ème enquête) et le 31 décembre 2006 ont été incluses.

L'incidence des grossesses exposées a été calculée, comme dans les enquêtes précédentes, à partir du nombre de grossesses exposées notifiées et du nombre de femme en âge de procréer exposées à l'isotrétinoïne. La population traitée a été estimée en prenant en compte les chiffres de vente d'isotrétinoïne pendant la période de l'enquête, la part de prescription chez la femme en âge de procréer pendant la période de l'enquête et la posologie recommandée chez la femme soit entre 3,355 g/cure (0,5 mg/kg/jour pendant 4 mois) soit 10,065 g/cure (posologie de 1 mg/kg/jour pendant 6 mois) posologie calculée pour une femme de 55 kg.

2.2- Résultats

147 grossesses exposées à l'isotrétinoïne pendant la période à risque tératogène ont été notifiées en 4 ans, les doublons (n=12) ayant été exclus.

Les cas proviennent par ordre décroissant des CRPV (n=53), du laboratoire Pierre Fabre (n=31), du laboratoire Roche (n=27), du CRAT (n=24) et du laboratoire Expanscience (n=12). Aucun cas n'a été rapporté au laboratoire Biorga.

Les spécialités concernées sont Roaccutane® (54%), Curacné® (31%), Procuta® (12%), Contracné® (1%). Dans 2% des cas de grossesse, la spécialité n'est pas précisée.

Les grossesses ont été rapportées chez des femmes âgées en moyenne de 27,3 ans +/- 6,4 ans (16 à 44 ans).

Circonstances de survenue des grossesses

Parmi les 147 cas de grossesses rapportés pendant la période de l'enquête :

- 89 (61%) ont débuté pendant le traitement par isotrétinoïne
- 34 (23%) ont débuté moins d'1 mois après l'arrêt de l'isotrétinoïne
- 24 (16%) grossesses étaient en cours au moment de l'instauration de l'isotrétinoïne

Statut contraceptif

Le statut contraceptif des femmes au moment de la conception était globalement le suivant :

- contraception présente dans 41% des cas
- non précisé dans 40% des cas
- pas de contraception dans 19% des cas

Le statut contraceptif en fonction de la période de survenu des grossesses est résumé dans le tableau suivant :

	G début < 1 mois après l'arrêt de l'isotrétinoïne (n = 34)	G début pendant l'isotrétinoïne (n = 89)	G en cours à l'instauration de l'isotrétinoïne (n = 24)	Total (n = 147)
Grossesses avec statut contraceptif documenté	15	64	9	88
Contraception présente	9	48	3	60
<i>dont :</i>				
- échec de la contraception	6 (40%)	33 (52%)	3 (33%)	42 (48%)
- mauvaise observance	1 (7%)	14 (22%)	0	15 (17%)
- arrêt de la contraception	2 (13%)	1 (1%)	0	3 (3%)
Contraception absente	6 (40%)	16 (25%)	6 (66%)	28 (32%)

Type de contraception

Parmi les 60 cas pour lesquels l'information est connue, la contraception utilisée est

- une contraception orale dans 70% des cas (oestroprogestatif dans 27 cas, spécialité non précisée dans 12 cas et microprogestatifs dans 3 cas)
- un DIU dans 17% des cas
- de l'acétate de cyprotérone dans 12% des cas
- une contraception locale dans 5% des cas

Dans les 28 cas survenus en l'absence de contraception, les raisons invoquées sont :

- un contraceptif prescrit mais non pris (dont 1 pour intolérance) dans 3 cas,
- une infertilité féminine dans 2 cas, une infertilité masculine dans 1 cas,
- une rupture d'ordonnance dans 1 cas,
- autres dans 2 cas (1 cas d'erreur médicamenteuse et 1 tentative d'autolyse)
- inconnu dans les 19 autres cas.

Origine de la prescription

Elle est connue pour 64 patientes. Dans 49 cas (77%), il s'agit d'une prescription médicale : par un dermatologue (86%), par un généraliste (10%) ou par un médecin « autre » (4%). Dans les cas restants, l'isotrétinoïne a été prise en « automédication ».

Issue des grossesses

L'issue de la grossesse, connue dans 70% des cas (103/147) est

- la naissance d'un enfant dans 23 cas (22%)
- une fausse couche spontanée dans 7 cas (7%)
- une interruption de grossesse dans 73 cas (71%) dont 41 IVG et 32 IMG (sur les 8 IMG dont on connaît la date, 3 ont eu lieu après 15 SA (20, 27 et 32 SA).

Les malformations

Parmi les 44 cas de grossesses pour lesquelles l'information sur l'anatomopathologie fœtale ou sur le nouveau-né était disponible, 5 cas de malformations et 1 cas de retard d'acquisition ont été rapportés :

- 2 agénésies vermiennes ayant conduit à une interruption médicale de grossesse tardive (27 et 33 SA) imputable à l'isotrétinoïne (période d'exposition compatible). L'existence d'autres malformations associées n'est pas connue,
- 2 communications interventriculaires dont 1 associée à un foramen ovale perméable (isotrétinoïne arrêté 30 jours avant la conception),
- 1 cas d'anomalies des organes génitaux (clitoris proéminent et anomalie des grandes lèvres) après exposition jusqu'à 3 semaines de grossesse
- 1 cas de troubles du langage et de difficultés d'apprentissage à l'école peu documenté chez un enfant de 5 ans après exposition in utero jusqu'à 2 mois de grossesse.

Seuls les 2 cas d'agénésie vermienne sont compatibles avec une foetopathie secondaire à l'isotrétinoïne, ce qui donne une incidence de 4.5% (2/44). Par ailleurs, le rôle de l'isotrétinoïne ne peut être ni confirmé ni infirmé pour le cas de retard de développement. Enfin, le développement psychomoteur des 20 nouveau-nés est inconnu.

Incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne

L'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne peut être estimée, en fonction de la posologie utilisée, entre **0.41 [0.34-0.49]** et **1.24 [1.05-1.46]** pour 1000 femmes traitées en âge de procréer. Elle est variable selon les spécialités, maximale avec Roaccutane® :

	Grossesses	Incidence [IC 95%] avec posologie maximale*	Incidence [IC 95%] avec posologie minimale*
Total	147	0,41 [0,34-0,49]	1,24 [1,05-1,46]
Roaccutane®	79	6,53 [5,17-8,13]	19,59 [15,54-24,36]
Curacné® Gé	45	0,22 [0,16-0,29]	0,66 [0,48-0,89]
Procuta® Gé	19	0,14 [0,08-0,22]	0,41 [0,25-0,65]
Contraçné®	1	0,22 [0,006-1,27]	0,69 [0,017-3,82]

*posologie minimale [0,5 mg/kg/j pendant 4 mois] et posologie maximale [1 mg/kg/j pendant 6 mois]

L'évolution de l'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne depuis 1987 au cours des 4 enquêtes successives est résumée dans le tableau ci-dessous :

	Étude 1	Étude 2	Étude 3	Étude 4
	1987 à juin 1995	mars 1997 à décembre 1998	janvier 1999 à décembre 2002	janvier 2003 à décembre 2006
Durée de l'étude	102 mois	22 mois	48 mois	48 mois
Nb de grossesses exposées	318	37	103	147
Ventes isotrétinoïne (kg)	-	1176	3000	2755
Incidence/1000 femmes exposées				
minimum [IC]*	0,20 [0,18-0,21]	0,31 [0,21-0,42]	0,32 [0,26-0,38]	0,41 [0,34-0,49]
maximum [IC]*	0,80 [0,70-0,90]	0,93 [0,63-1,25]	0,96 [0,77-1,15]	1,24 [1,04-1,46]
-début <1 mois après arrêt isotrétinoïne	0,06 [0,04-0,08] 0,30 [0,23-0,33]	0,07 [0,03-0,13] 0,20 [0,09-0,40]	0,12 [0,08-0,16] 0,35 [0,24-0,48]	0,09 [0,06-0,13] 0,28 [0,19-0,40]
- début pendant le traitement par isotrétinoïne	0,10 [0,03-0,11] 0,40 [0,33-0,49]	0,15 [0,08-0,23] 0,45 [0,24-0,69]	0,13 [0,10-0,18] 0,41 [0,29-0,54]	0,25 [0,20-0,30] 0,75 [0,60-0,92]
- déjà en cours au début du traitement par isotrétinoïne	0,03 [0,02-0,04] 0,10 [0,03-0,17]	0,09 [0,05-0,16] 0,28 [0,14-0,50]	0,06 [0,03-0,09] 0,18 [0,10-0,27]	0,06 [0,04-0,10] 0,20 [0,12-0,30]

*posologie minimale [0,5 mg/kg/j pendant 4 mois] et posologie maximale [1 mg/kg/j pendant 6 mois]

L'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne en fonction de l'AMM en cours au moment de l'étude figure dans le tableau ci-dessous. Pour l'étude en cours, il n'a pas été possible d'analyser l'incidence des grossesses ayant débuté après l'arbitrage européen de 2004, les dates de modification du RCP étant variables d'une spécialité à l'autre.

	AMM initiale (de 1987 à juin 1995) (8 ans et 6 mois)	AMM 1997 (de mars 1997 à septembre 2001) (4 ans et 9 mois)	AMM 2001 (d'octobre 2001 à décembre 2002) (1 an et 3 mois)	(de janvier 2003 à décembre 2006 (4 ans)
Toutes les grossesses	318	113**	27	147
incidence min/1000*	0,20 [0,18-0,21]	0,34 [0,27-0,40]	0,26 [0,16-0,36]	0,41 [0,34-0,49]
incidence max/1000*	0,80 [0,70-0,90]	1 [0,82-1,20]	0,77 [0,48-1,10]	1,24 [1,04-1,46]
Grossesse débutée <1 mois après arrêt isotrétinoïne	104 (33%) 0,06 [0,04-0,08] 0,30 [0,23-0,33]	37 (32,7%) 0,11 [0,07-0,15] 0,33 [0,22-0,46]	9 (33,5%) 0,09 [0,04-0,16] 0,26 [0,12-0,49]	34 (23%) 0,09 [0,06-0,13] 0,28 [0,19-0,40]
Grossesse débutée pendant le traitement par isotrétinoïne	163 (51%) 0,10 [0,03-0,11] 0,40 [0,33-0,49]	50 (44,3%) 0,15 [0,11-0,19] 0,44 [0,32-0,58]	12 (44,5%) 0,11 [0,06-0,20] 0,34 [0,18-0,60]	89 (61%) 0,25 [0,20-0,30] 0,75 [0,60-0,92]
Grossesse déjà en cours au début du traitement par isotrétinoïne	51 (16%) 0,03 [0,02-0,04] 0,10 [0,03-0,17]	24 (21,2%) 0,07 [0,04-0,10] 0,21 [0,13-0,31]	6 (22%) 0,06 [0,02-0,12] 0,17 [0,06-0,37]	24 (16%) 0,06 [0,04-0,10] 0,20 [0,12-0,30]

*posologie minimale [0,5 mg/kg/j pendant 4 mois] et posologie maximale [1 mg/kg/j pendant 6 mois]

* 2 grossesses pour lesquelles la période à risque tératogène n'a pas pu être déterminée

2-3. Discussion

Par rapport à l'enquête précédente, le nombre de grossesses exposées à l'isotrétinoïne pendant la période à risque tératogène a augmenté alors que les ventes d'isotrétinoïne ont diminué. Ainsi, l'incidence des grossesses exposées pendant la période à risque tératogène a augmenté d'environ 30% passant d'un intervalle situé entre 0,32 [0,26-0,38] et 0,96 [0,77-1,15] à un intervalle compris entre 0,41 [0,34-0,49] et 1,24 [1,04-1,46] pour 1000 femmes en âge de procréer.

Cette augmentation est encore plus franche, lors de l'analyse de l'incidence des grossesses en fonction de l'AMM en cours au moment de la conception, passant d'un intervalle compris entre 0,26 [0,16-0,36] et 0,77 [0,48-1,10] pendant l'AMM précédente (2001) à un intervalle compris entre 0,41 [0,34-0,49] et 1,24 [1,04-1,46] actuellement (AMM 2004). Cependant, il est difficile d'analyser plus finement les effets de la modification de l'AMM de 2004, dans la mesure où elle est apparue dans les RCP à des dates différentes en fonction de la spécialité (2005 et 2006) et que le recueil s'est terminé fin 2006.

L'augmentation d'incidence est essentiellement liée à l'augmentation importante des grossesses débutant pendant le traitement. Le taux a doublé passant d'une fourchette comprise entre 0,11 [0,06-0,20] et 0,34 [0,18-0,60] à une estimation comprise entre 0,25 [0,20-0,30] et 0,75 [0,60-0,92] pour 1000 femmes en âge de procréer. En revanche, l'incidence des grossesses commencées moins d'un mois après l'arrêt de l'isotrétinoïne et de celles déjà en cours lors de l'instauration du traitement restent stables. Cette différence dans l'évolution du taux de notification en fonction de la période d'exposition permet d'écarter une augmentation due à un plus fort taux de déclaration.

Il est difficile d'interpréter les différences d'incidence selon la spécialité puisque l'étude précédente n'avait pu estimer l'incidence que pour Roaccutane® et Curacné®. Si l'incidence est stable pour Curacné® comprise entre 0,22 et 0,66 pour 1000 femmes (versus 0,17 et 0,50), elle a très fortement augmenté pour Roaccutane® (comprise entre 6,53 et 19,59 versus 0,33 et 0,99 pour 1000 femmes). En effet, alors que les ventes de Roaccutane® ont très nettement chuté, le nombre de grossesses qui lui est attribué est globalement assez stable. Cela peut s'expliquer soit par le fait que l'on déclare une grossesse « sous Roaccutane® » sans savoir

vraiment avec quelle spécialité la patiente était traitée, soit par une sous déclaration des grossesses exposées aux autres spécialités, ce qui irait dans le sens d'une sous estimation très importante du nombre de grossesses exposées.

En dépit de toutes les mesures prises, la proportion de femmes en âge de procréer exposées à l'isotrétinoïne sans contraception (parmi celles pour lesquelles le statut contraceptif est documenté) reste stable (32% versus 31%). Par ailleurs, lorsqu'il existe une contraception, cette dernière n'est pas conforme aux recommandations du RCP antérieur à 2004 dans 23% des cas (11/48).

En revanche, la proportion de grossesses dues à un arrêt trop précoce de la contraception par rapport à l'arrêt de l'isotrétinoïne a nettement diminué (2/9 soit 22% versus 12/20 soit 60%), ce qui traduit peut être une meilleure information des patientes sur la nécessité de poursuivre la contraception 1 mois après l'arrêt.

Environ un tiers des grossesses déjà en cours à l'instauration de l'isotrétinoïne, pourraient être évité. En effet, elles sont dues à une contraception insuffisamment efficace (locale ou micro-progestatif 33%), ou l'isotrétinoïne a été pris en « automédication », alors qu'il existait déjà un retard de règles.

La proportion de grossesses débutées pendant le traitement a augmenté (61% versus 43%). Cette augmentation s'explique soit par l'absence de contraception (25%), soit par un défaut d'observance de la contraception (22% versus 36%), soit par un échec de la contraception, plus fréquent que dans l'étude précédente (52% versus 32%). Le nombre élevé d'échecs de contraception chez les patientes porteuses d'un DIU (24% des échecs), évoque, comme dans les études précédentes, une diminution de l'efficacité des DIU chez les femmes traitées par isotrétinoïne.

Si la part de l' « automédication » diminue (23% versus 37%), celle des prescriptions faites par les dermatologues reste identique à celle de l'étude précédente (86%). La mise sur le marché des génériques ne semble donc pas s'être accompagnée d'une augmentation des prescriptions émanant des médecins généralistes.

Les issues des grossesses restent en majorité des interruptions de grossesse (73% versus 86%), mais il est surprenant de constater que la proportion de grossesses menées à terme a doublé (23% versus 10%) quelle que soit la période d'exposition. Les issues de grossesse sont globalement comparables pour chaque spécialité, ce qui élimine une moins bonne information sur le risque tératogène pour les génériques. En revanche, l'incidence des malformations est faible (4,5%), comparée aux données de la littérature (23%) et aux résultats de l'étude précédente (25%). Seuls les 2 cas d'agénésie vermienne sont compatibles avec une foetopathie secondaire à l'isotrétinoïne, le retard de développement étant difficile à analyser en l'absence de donnée. Cependant, le très faible nombre de suivis connus (30% versus 67% dans l'étude précédente) incite à interpréter ces données avec prudence.

3- Enquête pharmacien 2008

3.1- Méthodologie

Une enquête nationale, multicentrique a été réalisée auprès d'un échantillon de pharmacies tirées au sort afin d'évaluer le niveau de respect des recommandations de prescription et de délivrance de l'isotrétinoïne par voie orale chez la femme en âge de procréer.

Un total de 739 questionnaires PRESCRIPTION et 738 questionnaires DELIVRANCE ont été envoyés par les 31 CRPV à des pharmacies. Pour chaque CRPV, 10 pharmacies ont été sélectionnées par tirage au sort dans les 5 plus grandes villes du territoire d'intervention de ce CRPV.

Le questionnaire PRESCRIPTION devait être rempli par le pharmacien à partir d'une ordonnance d'isotrétinoïne et d'un entretien avec la patiente. Ce questionnaire comprenait:

- une analyse de la conformité de l'ordonnance par rapport aux mentions légales obligatoires dans le RCP
- un interrogatoire de la patiente, avec son accord, sur le type de contraception utilisé et sur l'information reçue, retenue et appliquée.

Le questionnaire DELIVRANCE devait être également rempli par le pharmacien.

3.2-Résultats

Questionnaire DELIVRANCE (n=360/738)

Le taux de réponse des pharmaciens a été de 49 % (360/738 questionnaires). L'analyse a montré que :

- 100 % des pharmaciens ont dit connaître la tératogénicité de l'isotrétinoïne.
 - 13 % des pharmaciens ont dit ne pas connaître le Programme de Prévention de la Grossesse
 - 45 % n'ont jamais reçu d'information sur ce programme.
 - 17 % ont dit ne pas contrôler le délai de 7 jours entre la date de prescription et la date de délivrance.
 - 3% ont dit ne pas contrôler la limite d'1 mois de la prescription.
 - 40 % ont dit ne pas recevoir d'alerte "ordinateur" leur rappelant les conditions particulières de délivrance de l'isotrétinoïne
 - contrôle des mentions obligatoires (selon les déclarations du pharmacien)
- 32 % des pharmaciens ont dit ne pas contrôler l'ensemble des mentions obligatoires sur une première prescription.
- 40 % des pharmaciens ont dit ne pas contrôler l'ensemble des mentions obligatoires sur un renouvellement d'ordonnance.

Responsabilité du Programme de Prévention Grossesse (PPG)

A la question « A votre avis, qui est le responsable du PPG ? », 42 % des pharmaciens ont répondu l'association Médecin / Pharmacien/ Patiente, 34 % l'association Médecin/ Pharmacien, 23 % le médecin seul et 1 % la patiente seule.

Guide du pharmacien

Les pharmaciens ont répondu à 80% ne pas avoir à leur disposition le guide de délivrance.

Questionnaire PRESCRIPTION (n=78/739)

Le taux de réponse des pharmaciens a été de 11.4 % (84/739 questionnaires). Ce faible taux de réponse est expliqué par un questionnaire plus complexe et par le fait que le pharmacien devait avoir une patiente avec une ordonnance d'isotrétinoïne. Après exclusion des doublons et des questionnaires inexploitable, l'analyse a porté sur 78 questionnaires. Elle a montré que :

- les prescripteurs ont été à 86% des dermatologues, à 12 % des médecins généralistes, et dans 3 % des cas, le prescripteur n'a pu être précisé.
 - La prescription a concerné Curacné® 45 fois, Procuta® 16 fois, Roaccutane® 11 fois, Contracné® 1 fois et elle a été faite 5 fois avec la DCI.
 - Cependant, les spécialités délivrées ont été 54 fois Curacné®, 22 fois Procuta® et 2 fois Roaccutane®
 - 25 % des ordonnances ont été des premières prescriptions et 75 % ont été des renouvellements d'ordonnance.
-
- 13% des patientes n'avaient pas signé d'accord de soin et de contraception
 - 13% des patientes n'avaient pas reçu une notice d'information avant la prescription
 - 35% n'avaient pas reçu une brochure sur la contraception
 - 3% des patientes ont dit ne pas avoir reçu d'information sur les risques du traitement
 - 9% n'avaient pas eu la prescription d'un test de grossesse avant de commencer le traitement
 - 9% n'ont pas fait ce test de grossesse avant la délivrance
 - 7% des patientes ne savaient pas qu'elles devaient effectuer un test de grossesse tous les mois pendant toute la durée du traitement
 - 10% des patientes n'ont pas été informées de la nécessité de poursuivre la contraception 1 mois après l'arrêt du traitement
 - 33% n'ont pas été informées de la nécessité de faire un test de grossesse 5 semaines après l'arrêt du traitement

Concernant la conformité des ordonnances :

- Sur une première prescription, 40 % des ordonnances (N=8) n'ont pas été conformes c'est-à-dire soit les délais n'ont pas été respectés, soit une des 4 mentions légales n'a pas été précisée sur l'ordonnance (date du test de grossesse ou la signature de l'accord de soins et de contraception ou l'évaluation du niveau de compréhension ou la contraception efficace depuis plus d'1 mois).
- Sur un renouvellement d'ordonnance, 42 % (N=24) des ordonnances n'ont pas été conformes : c'est-à-dire soit les délais n'ont pas été respectés, soit une des 3 mentions n'a pas été précisée sur l'ordonnance (la date du test de grossesse ou l'évaluation du niveau de compréhension ou la poursuite d'une contraception efficace).

Toutes ces ordonnances ont été délivrées sauf pour une patiente où la date du test de grossesse n'était pas conforme.

Concernant la contraception au moment de la délivrance,

- 67 femmes avaient une méthode contraceptive (88%)
- 9 femmes n'avaient pas de méthode contraceptive (12%)

Parmi celles qui avaient une contraception au moment de la délivrance (N=67),

- Pour 6 femmes, le type de contraception n'a pas été précisé.
- 53 avaient une contraception : 46 étaient sous oestroprogestatif, 2 sous progestatif seul, 4 avaient un stérilet, 1 un implant.
- 8 avaient une contraception associant cyprotérone/ éthinyloestradiol qui n'a pas l'indication dans la contraception.

Parmi celles qui ne prenaient pas de contraceptif au moment de la délivrance (N=9),

- 7 ont dit ne pas avoir de contraception car pas de rapport sexuel. L'âge de ces patientes est de 14 ans (1), 15 ans (3), 18 ans (1), 37 ans (1) et une dont l'âge n'est pas renseigné.
- 1 patiente avait eu une ligature des trompes
- Pour 1 patiente la raison n'a pu être précisée.
- Au total, 17 femmes sur les 78 questionnées n'avaient pas de contraception ou prenaient l'association cyprotérone/ éthinyloestradiol qui n'a pas l'indication dans la contraception au moment de la délivrance.

Seules 50 femmes sur 78 avaient une contraception conforme (AMM précédente).

Recommandations toutes suivies

Seules 15 % des patientes (12 sur 78) avaient à la fois une ordonnance conforme, avaient reçu et appliqué l'information complète, avaient respecté les délais de prescription et de délivrance, et avaient une contraception conforme à l'AMM.

3.3- Discussion:

Par rapport à l'enquête précédente réalisée par le CRPV de Tours en 2003, les résultats sont globalement stables :

- L'information sur la poursuite de la contraception 1 mois l'arrêt du traitement a légèrement augmenté passant de 82 % à 90 %. Les résultats observés par le CRPV de Tours vont dans le même sens puisque l'enquête montre que le taux de grossesses survenues dans le mois suivant l'arrêt du traitement a diminué.
- les recommandations toutes suivies passent de 9 à 15 %
- Le taux de femmes ayant une contraception au moment de la délivrance a diminué passant de 96 à 88%.

4- Conclusion et proposition du rapporteur :

Les résultats de l'étude montrent :

- une augmentation de l'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne par rapport à l'étude précédente, essentiellement liée à l'augmentation des grossesses débutant pendant le traitement (2 fois plus fréquente).
- un échec de la contraception, par manque d'observance ou en raison d'une contraception non conforme aux recommandations du RCP antérieur à 2004 dans la plupart de cas de grossesses.
- une remise en question de l'efficacité des DIU chez les femmes traitées par isotrétinoïne.
- une grande proportion de grossesses menées à terme pour lesquelles le développement psychomoteur des nouveau-nés est inconnu. Une moins bonne information des patientes sur les risques tératogènes pourrait éventuellement expliquer cette augmentation.
- des insuffisances au niveau de l'information donnée aux patientes ainsi que des insuffisances au niveau de la prescription et de la délivrance.

Le rapporteur propose:

- de revenir au libellé de l'AMM de 2001, qui précisait mieux les modalités de contraception et qui imposait un test de grossesse mensuel pendant le traitement.
- de restreindre la prescription à des médecins « formés ». En effet, imposer la mise à disposition des documents nécessaires pour prescrire l'isotrétinoïne à tous les prescripteurs est illusoire et les contraintes de

prescription sont telles que seuls des médecins entraînés à prescrire et à suivre les patientes peuvent les respecter.

5- Discussion et conclusion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

Le rectificatif de l'AMM de 2004 faisant suite à une procédure d'arbitrage européen, le retour au libellé de l'AMM de 2001 n'est pas possible.

Par ailleurs, les modalités de « formation » des prescripteurs pouvant prescrire l'isotrétinoïne n'étant pas clairement définies, cette proposition n'est pas retenue.

Deux nouvelles propositions ont été faites par les membres de la commission:

- révision des conditions de prescription et de délivrance
- exploration réglementaire pour la mise en place d'un carnet patiente.

Après discussion, les membres de la commission nationale de pharmacovigilance ont répondu par vote à main levée à ces 2 propositions :

1. Révision des conditions de délivrance et de prescription

Résultats du vote :

- favorable : 22
- défavorable : 0
- abstention : 1

2. Exploration réglementaire pour la mise en place d'un carnet patiente

Résultats du vote :

- favorable : 22
- défavorable : 0
- abstention : 1